

人正常子宮頸部扁平上皮および頸癌組織における細胞質estrogen receptorに関する研究

著者	山内 隆治
号	1563
発行年	1984
URL	http://hdl.handle.net/10097/19654

氏 名（本籍） やま うち りゅう じ
山 内 隆 治

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 5 6 3 号

学位授与年月日 昭 和 5 9 年 2 月 2 2 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

最 終 学 歴 昭 和 5 0 年 3 月
東北大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 人正常子宮頸部扁平上皮および頸癌組織における
細胞質 estrogen receptor に関する研究

（主 査）

論文審査委員 教授 鈴 木 雅 洲 教授 笹 野 伸 昭

教授 京 極 方 久

論文内容要旨

はじめに

人子宮頸部の扁平上皮細胞は、内膜腺上皮細胞ほど steroid hormones に対して際立った反応を示さないが、estrogen の標的細胞であり、specific estrogen binding protein 及び steroid hormone receptor が存在していることは知られており、これらが steroid と結合して子宮頸部扁平上皮細胞の癌化に何らかの役割りを果している可能性が示唆されてきた。しかしながらその本態に関しては明確さを欠くところが多い。今回は、子宮頸部上皮の癌化と steroid hormone, 特に estrogen との関係を知る目的で、細胞質の estrogen receptor をパラメーターに選び、正常子宮頸部扁平上皮と頸癌組織におけるその量的変化を検討した。

対 象

1981年3月より1983年7月までに東北大学医学部附属病院産婦人科にて子宮頸癌の診断で広汎子宮全摘術を施行した33才から67才までの30症例を対象とした。なおコントロールは子宮筋腫の診断にて当院で単純子宮全摘術を施行した34才から64才までの22症例の子宮頸部組織を使用した。

実 験 方 法

手術にて摘出した子宮筋腫および子宮頸癌の子宮腔部より切除した組織を生理食塩水で3回洗浄後、細切し、5倍量のTEMG緩衝液を加える。ポリトロンホモジナイザーで、2回ホモジナイズし、これを4℃、105,000 xgで60分間遠心し、その上清を脂肪の混入のないように採取し、これにdextran-coated-charcoal液を加え、4℃にて15分間反応させた。これを4℃、10,000 xgで20分間遠心し、上清を細胞質分画とした。

細胞質分画70 μ lに段階希釈した ^3H -estradiolを20 μ lと、TEMG緩衝液10 μ lを加え、4℃で24時間インキュベーションし、その後、dextran-coated-charcoal液を25 μ l加え、よく攪拌しながら15分間反応させた。これを4℃、1,500 xgで10分間遠心し、上清75 μ lをバイアルビンに採取し、これにASC IIシンチレーター4 μ lを加え、液体シンチレーションカウンターで放射能測定を行った。これと並行して、細胞質分画70 μ lに段階希釈した ^3H -estradiolを20 μ lと、10 μ lのDiethylstilbestrolを加えて同様の操作を行い、非特異的結合を除外した。これらの操作はすべてduplicateで行ない、解離定数とreceptor濃度はScatchard plotより算定した。

実 験 成 績

(1) 正常子宮頸部扁平上皮の細胞質 estrogen receptor 濃度及び解離定数の検討では、receptor 濃度は、閉経前より閉経後が、解離定数は、閉経前が閉経後より有意に高値であった。又、細胞質 estrogen receptor 濃度と年齢に有意な正の相関が認められた。

(2) 閉経前の正常子宮頸部扁平上皮の細胞質 estrogen receptor 濃度及び解離定数の月経周期による変動についての検討では、月経周期による周期性変化は認められなかった。

(3) 閉経前および閉経後の頸癌組織における細胞質 estrogen receptor 陽性率は、閉経前43%、閉経後50%であり、有意差は認められなかった。

(4) 閉経前および閉経後の頸癌組織における細胞質 estrogen receptor 濃度及び解離定数の検討では、receptor 濃度は、閉経後が、解離定数は、閉経前が有意に高値であったが、正常子宮頸部扁平上皮と比較すると、閉経前、閉経後共、細胞質 estrogen receptor 濃度および解離定数のいずれも低値であった。

(5) 子宮頸癌臨床進行期別による細胞質 estrogen receptor 陽性率、receptor 濃度、および解離定数の検討では、進行期による差は認められなかった。

(6) 頸癌の組織型別による細胞質 estrogen receptor 陽性率の検討では、腺癌は扁平上皮癌より高率であることが示唆された。

結 論

(1) 正常子宮頸部扁平上皮の細胞質 estrogen receptor 濃度は、月経周期による周期性変化を示さないが、閉経前と閉経後で比較した場合、閉経後で receptor 濃度が高くなること、及び、細胞質 estrogen receptor 濃度と年齢に正の有意な相関 ($p < 0.01$) が認められること。

(2) 頸癌組織では、正常子宮頸部扁平上皮より細胞質 estrogen receptor 濃度が低いこと。

(3) 閉経後頸癌組織が、閉経前頸癌組織より細胞質 estrogen receptor 濃度が高いこと。

(4) 頸癌組織における細胞質 estrogen receptor 陽性率は、年齢、臨床進行期では差がないが、扁平上皮癌より腺癌で高率であること。

以上が結論づけられた。

審 査 結 果 の 要 旨

人子宮頸部には、specific estrogen binding protein 及び steroid hormone receptor が存在することは知られており、これらが子宮頸部細胞の癌化に何らかの役割りを果している可能性が示唆されてきた。しかしながらその本態に関しては明確さを欠くところが多い。そこで、子宮頸部上皮の癌化とその steroid hormone receptor, 特にエストロゲンレセプターの関与について検討する目的で、ホルモン作用の第一段階としての細胞質レセプターをパラメーターに選り、正常子宮頸部扁平上皮と頸癌組織におけるその量的変化を検討した。対象は、1981年3月から1983年7月までに子宮頸癌の診断で広汎子宮全摘術を施行した33才から67才までの30症例であり、コントロールとして子宮筋腫の診断で単純子宮全摘術を施行した34才から64才までの22症例の子宮頸部組織を使用した。細胞質エストロゲンレセプターの測定は、原則として子宮切除後直ちに行ない、未測定試料は -80°C で凍結保存し、2日以内に測定した。測定は、子宮頸部ホモジネートを、 $105,000 \times g$ で遠沈し、その上清を細胞質分画とし、dextran coated charcoal 法によるレセプターアッセイを行なった。その結果、(1)正常子宮頸部扁平上皮の細胞質エストロゲンレセプター濃度（以下ERcと略す）及び解離定数の検討では、ERcは閉経後が、解離定数は、閉経前が有意に高値であった。(2)閉経前の正常子宮頸部扁平上皮のERc及び解離定数の月経周期による変動についての検討では、月経周期による変動は認められなかった。(3)閉経前および閉経後の頸癌組織における細胞質エストロゲンレセプター陽性率は、閉経前43%、閉経後50%であり、有意差は認められなかった。(4)閉経前および閉経後の頸癌組織におけるERc及び解離定数の検討では、ERcは、閉経後が、解離定数では、閉経前が有意に高値であったが、正常子宮頸部扁平上皮と比較すると、ERc及び解離定数とも、低値であった。(5)子宮頸癌臨床進行期別によるエストロゲンレセプター陽性率、ERcおよび解離定数の検討では、進行期による差は認められなかった。(6)頸癌の組織型別による細胞質エストロゲンレセプター陽性率の検討では、腺癌は扁平上皮癌より高率であることが示唆された。従って、(1)正常子宮頸部扁平上皮のERcは、月経周期による周期性変化を示さないが、閉経前と閉経後で比較した場合、閉経後でERcが高くなること。(2)頸癌組織では、正常頸部扁平上皮に比して、ERcは減少し、閉経後頸癌組織が閉経前頸癌組織よりERcが高いこと。(3)頸癌組織における細胞質エストロゲンレセプター検出率は、閉経前後、および進行期では差はないが、組織型で比較した場合、腺癌が扁平上皮癌より高率であることが結論づけられた。以上、本論文は医学博士の学位を授与するに価するものと判定した。